

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-63246

(P2020-63246A)

(43) 公開日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 15/04 (2006.01)	C07F 15/04	CSP 4H006
C07F 3/02 (2006.01)	C07F 3/02	Z 4H048
C07C 237/10 (2006.01)	C07C 237/10	4H050

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2019-188806 (P2019-188806)	(71) 出願人	305013910 国立大学法人お茶の水女子大学 東京都文京区大塚2丁目1番1号
(22) 出願日	令和1年10月15日 (2019.10.15)	(74) 代理人	100107984 弁理士 廣田 雅紀
(31) 優先権主張番号	特願2018-194690 (P2018-194690)	(74) 代理人	100102255 弁理士 小澤 誠次
(32) 優先日	平成30年10月15日 (2018.10.15)	(74) 代理人	100096482 弁理士 東海 裕作
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	(74) 代理人	100188352 弁理士 松田 一弘
		(74) 代理人	100113860 弁理士 松橋 泰典
		(74) 代理人	100131093 弁理士 堀内 真

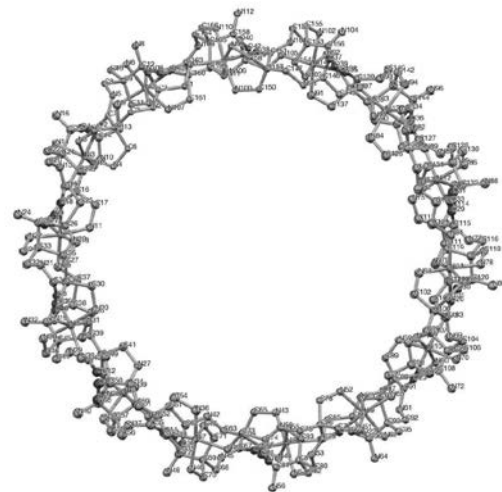
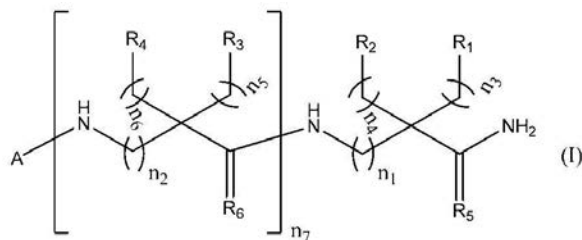
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状の多核金属錯体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】柔軟な骨格を有し巨大な環状を形成する金属錯体の提供。

【解決手段】式(I)で表される化合物からなる配位子と6配位構造をとる金属イオンからなる分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体。



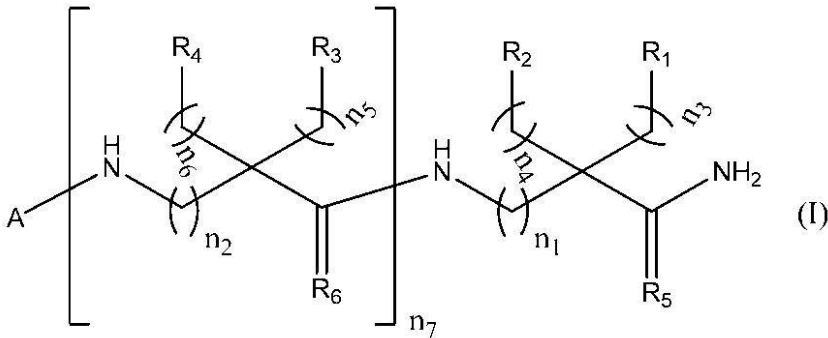
($R_1 \sim R_4$ は夫々独立に金属イオンに配位可能な官能基； R_5 及び R_6 は夫々独立に O、S 又は NR_7 (R_7 は H、アルキル基等)；A は $-$ 又は $-$ アミノ酸残基； $n_1 \sim n_7$ は夫々独立に 1 又は 2； n_7 が 2 以上の場合に、 R_3 同士、 R_4 同士、 R_6 同士、 n_2 同士、 n_5 同士及び n_6 同士は同一でも相異なってもよい)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に、金属イオンに配位可能な官能基を表し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子又は NR_7 (R_7 は、水素原子、アルキル基又はアリアル基を表す。)を表し、 A は、 $-$ 又は $-$ アミノ酸残基を表し、 $n_1 \sim n_7$ は、それぞれ独立に、1又は2を表し、 n_7 が2以上の場合に、 R_3 同士、 R_4 同士、 R_6 同士、 n_2 同士、 n_5 同士及び n_6 同士は同一でも相異なってもよい。)で表される化合物からなる配位子と6配位構造をとる金属イオンからなる分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体。

20

【請求項 2】

式 (I) 中の金属イオンに配位可能な官能基が、アミノ基、ヒドロキシ基又はスルファニル基である請求項 1 に記載の環状の多核金属錯体。

【請求項 3】

A が、グリシン残基である請求項 1 又は 2 に記載の環状の多核金属錯体。。

【請求項 4】

トリペプチド以上のペプチド又は該ペプチドのペプチド結合のカルボニル基がチオカルボニル基若しくはイミノ基であるペプチド類似体であって、各アミノ酸残基には、金属イオンに配位結合する官能基を少なくとも1つを有し、該官能基は、前記ペプチドのペプチド主鎖に対してアルキレン鎖を介して結合している官能基であり、該官能基の少なくとも1つが、ペプチド結合のカルボニル酸素原子である配位分子が、1つの金属イオンに対して少なくとも3分子で配位し、配位分子内及び/又は配位分子間で少なくとも1つの水素結合を形成してなる構成単位が、繰り返されることによって構築される分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体。

30

【請求項 5】

金属イオンに配位結合する官能基が、アミノ基、スルファニル基又はヒドロキシ基である請求項 4 に記載の環状の多核金属錯体。

【請求項 6】

各アミノ酸残基に金属イオンに配位結合する官能基を少なくとも1つ有するペプチド又は該ペプチド類似体が、該官能基が1つ、該官能基が2つ及び該官能基が3つのアミノ酸残基からなるペプチド又はペプチド類似体である請求項 4 又は 5 に記載の環状の多核金属錯体。

40

【請求項 7】

金属イオンが、6配位金属イオンである請求項 4 ~ 6 のいずれか1項に記載の環状の多核金属錯体。

【請求項 8】

金属イオンが、 $Mg(II)$ 、 $Ca(II)$ 、 $Al(III)$ 、 $Cr(III)$ 、 $Mn(II)$ 、 $Mn(III)$ 、 $Fe(II)$ 、 $Fe(III)$ 、 $Co(II)$ 、 $Co(III)$ 、 $Ni(II)$ 及び $Pt(IV)$ からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項 1 ~ 7 のいずれか1項に記載の環状の多核金属錯体。

50

【請求項 9】

核数が、8以上である請求項1～8のいずれか1項に記載の環状の多核金属錯体。

【請求項 10】

環状の多核金属錯体が、自己組織化されたものである請求項1～9のいずれか1項に記載の環状の多核金属錯体。

【請求項 11】

分子内に有する空孔の内径が1nm以上である請求項1～10のいずれか1項に記載の環状の多核金属錯体

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体に関し、より詳細には、トリペプチド等の柔軟な骨格を有する配位子を用いた分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体に関する。

【背景技術】

【0002】

環境に応じて多数の構造をとることができる柔軟な空間は、induced fitのように正確な認識に重要な役割を果たしているだけでなく、アロステリック効果のような環境応答性機能、効率的な輸送・貯蔵、変換（反応）など、生体でしか実現できない機能発現の場となっている。したがって、複数の構造やコンフォメーションを取れる空間のような構造変換可能な「柔軟な空間」を人工的に作れる技術の確立は高度な機能、特に複合機能の創出に向けて必須である。柔軟な空間は、小さな空間しか作れないことが多く、これまでほとんどが剛直な骨格で、結合方向をデザインすることで、大きな空間を形成することが常識であった。また、柔軟な骨格を用いる場合、比較的安定な高次構造を形成できるものを用いるものが報告されているだけで、多数の配座を取れるような柔軟な骨格を持つ小さな分子から巨大な空間を持つ構造体を構築する方法は、確立できていなかった。

20

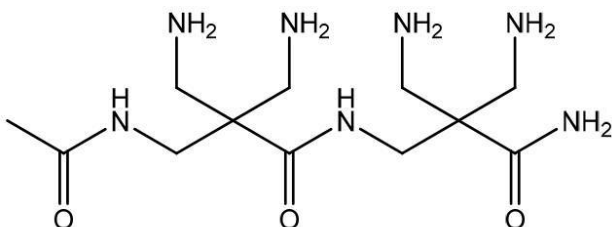
【0003】

例えば、側鎖のプロパンジアミン骨格とアミドカルボニル基とで3座配位が可能なアミノ酸からなる下記式（[化1]参照）で表される -ジペプチドは、過塩素酸ニッケル6水和物と反応させることにより、図1に示す4核の環状金属錯体を与えることが知られている（非特許文献1参照）。

30

【0004】

【化1】



40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Miyake, R.; Tashiro, S.; Shiro, M.; Tanaka, K.; Shionoya, M., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5646-5647

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、上記式で表される構造構築単位を用いても、柔軟で巨大な空間を人工的に構築することが難しいという問題に直面した。また、空間に取り込む物質それぞれに対応する

50

構造制御材をそれぞれ合成する必要があるという問題に直面していた。

本発明は、そのような事情にかんがみ、柔軟で巨大な空間を人工的に構築することができ、認識されるそれぞれの化合物に対応できる空間を構築できる構造単位を提供すると共に、それによる柔軟な骨格を有する巨大空間を構築することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、金属配位性の - 又は - アミノ酸と - 又は - アミノ酸を組み合わせたトリ又はテトラペプチドを用いることで、柔軟な骨格であっても金属配位結合によりある程度構造を規定し、さらに骨格間の水素結合で構造を安定化し、巨大な環状骨格が形成できることを見だし、本発明を完成するに至った。

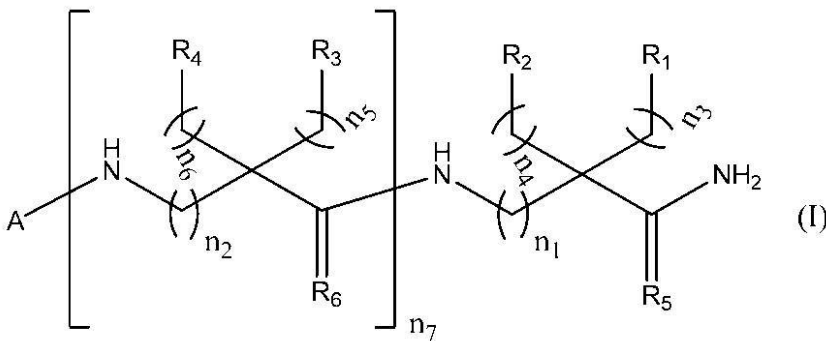
10

【0008】

すなわち、本発明は以下の事項により特定される次のとおりのものである。

(1) 式(I)

【化2】



20

(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に、金属イオンに配位可能な官能基を表し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子又は NR_7 (R_7 は、水素原子、アルキル基又はアリール基を表す。)を表し、 A は、 - 又は - アミノ酸残基を表し、 $n_1 \sim n_7$ は、それぞれ独立に、1又は2を表し、 n_7 が2以上の場合に、 R_3 同士、 R_4 同士、 R_6 同士、 n_2 同士、 n_5 同士及び n_6 同士は同一でも相異なってもよい。)で表される化合物からなる配位子と6配位構造をとる金属イオンからなる分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体。

30

(2) 式(I)中の金属イオンに配位可能な官能基が、アミノ基、ヒドロキシ基又はスルファニル基である(1)に記載の環状の多核金属錯体。

(3) A が、グリシン残基である(1)又は(2)に記載の環状の多核金属錯体。

(4) トリペプチド以上のペプチド又は該ペプチドのペプチド結合のカルボニル基がチオカルボニル基若しくはイミノ基であるペプチド類似体であって、各アミノ酸残基には、金属イオンに配位結合する官能基を少なくとも1つを有し、前記ペプチドのペプチド主鎖に対してアルキレン鎖を介して結合している官能基であり、該官能基の少なくとも1つが、ペプチド結合のカルボニル酸素原子である配位分子が、1つの金属イオンに対して少なくとも3分子で配位し、前記配位分子内及び/又は前記配位分子間で少なくとも1つの水素結合を形成してなる構成単位が、繰り返されることによって構築される分子内に空孔を有する環状の多核金属錯体。

40

(5) 金属イオンに配位結合する官能基が、アミノ基、スルファニル基又はヒドロキシ基である(4)に記載の環状の多核金属錯体。

(6) 各アミノ酸残基に金属イオンに配位結合する官能基を少なくとも1つ有するペプチド又はペプチド類似体が、該官能基が1つ、該官能基が2つ及び該官能基が3つのアミノ酸残基からなるペプチド又はペプチド類似体である(4)又は(5)に記載の環状の多核金属錯体。

(7) 金属イオンが、6配位金属イオンである(4)~(6)のいずれか1つに記載の環

50

状の多核金属錯体。

(8) 金属イオンが、Mg(II)、Ca(II)、Al(III)、Cr(III)、Mn(II)、Mn(III)、Fe(II)、Fe(III)、Co(II)、Co(III)、Ni(II)及びPt(IV)からなる群から選ばれる少なくとも1種である(1) ~ (7) のいずれか1つに記載の環状の多核金属錯体。

(9) 核数が、8以上である(1) ~ (8) のいずれか1つに記載の環状の多核金属錯体。

(10) 環状の多核金属錯体が、自己組織化されたものである(1) ~ (9) のいずれか1つに記載の環状の多核金属錯体。

(11) 分子内に有する空孔の内径が1 nm以上である(1) ~ (10) のいずれか1つに記載の環状の多核金属錯体。

【発明の効果】

【0009】

本発明の環状の多核金属錯体は、分子内に従来にない大きさの空孔を有することから、酵素等の生体機能分子と同様の働きをする可能性がある。また、本発明の環状の多核金属錯体は、結晶化の溶媒を替えるだけで、又は金属イオンとの配合比を替えるだけでその空孔の大きさ、形状を変えることができるので、簡単に機能を多様化することができる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】非特許文献1に記載された公知の環状の多核金属錯体のORTEP図を表す。(対アニオンは省略)

【図2】実施例1で得られた本発明の環状の多核金属錯体1のORTEP図を示す。(対アニオンは省略)

【図3】実施例2で得られた本発明の環状の多核金属錯体2のORTEP図を示す。(対アニオンは省略)

【図4】実施例3で得られた本発明の環状の多核金属錯体3のORTEP図を示す。(対アニオンは省略)

【図5】実施例4で得られた本発明の環状の多核金属錯体4のORTEP図を示す。(対アニオンは省略)

【図6】実施例5で得られた本発明の環状の多核金属錯体6のORTEP図を示す。(対アニオンは省略)

【図7】本発明の環状の多核金属錯体の設計指針を示す概念図を示す。

【図8】実施例6で得られた計算結果に基づくMg(II)を用いたモデル配位錯体の最適化された平衡構造を示す。

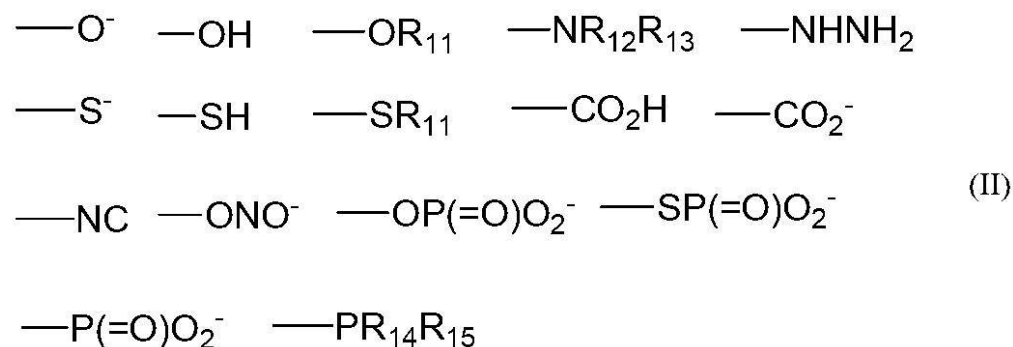
【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の環状の多核金属錯体の配位子となる式(I)で表わされる化合物中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に、金属イオンと配位可能な官能基を表す。 $R_1 \sim R_4$ は、金属部位に配位して錯体を形成できる電子構造を有する官能基であれば特に制限されないが、具体的には、下記式(II)で表される官能基群から選ばれる官能基を例示することができる。

【0012】

【化3】



10

20

30

40

50

【0013】

式(II)中、 R_{11} は、アルキル基又はアリール基を表す。アルキル基としては、直鎖状でも分枝状でもよく、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等を例示することができる。

【0014】

アリール基としては、単環式でも縮合多環式でもよく、又は炭化水素基でも複素環基でもよく、具体的には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アズレニル基、3-インデニル基、1-インダニル基、5-テトラリニル基、2-ピリジル基、2-ピラジル基、2-ピリミジル基、3-ピリダジル基、2-フラニル基等を例示することができる。

10

【0015】

また、式(II)中、 R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、又はアリール基を表し、具体的には、 R_{11} で示したものと同様のものを例示することができる。

また、式(II)中、 R_{14} 及び R_{15} は、それぞれ独立に、アルキル基又はアリール基を表し、具体的には、 R_{11} で示したものと同様のものを例示することができる。

$R_1 \sim R_4$ として、中でも、アミノ基、ヒドロキシ基又はスルファニル基を好ましく例示ことができ、アミノ基を特に好ましく例示することができる。

20

【0016】

式(I)中、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、酸素原子、硫黄原子又は NR_7 を表す。 R_7 は、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、具体的には、 R_{11} で示したものと同様のものを例示することができる。 R_5 及び R_6 として、酸素原子を特に好ましく例示することができる。

【0017】

式(I)中、 $n_1 \sim n_7$ は、それぞれ独立に1又は2を表し、 n_7 が2以上の場合、 R_3 同士、 R_4 同士、 R_5 同士、 R_6 同士、 n_2 同士、 n_5 同士及び n_6 同士は、同一でも相異なってもよく、 $n_1 \sim n_7$ のすべてが、1である場合を特に好ましく例示することができる。

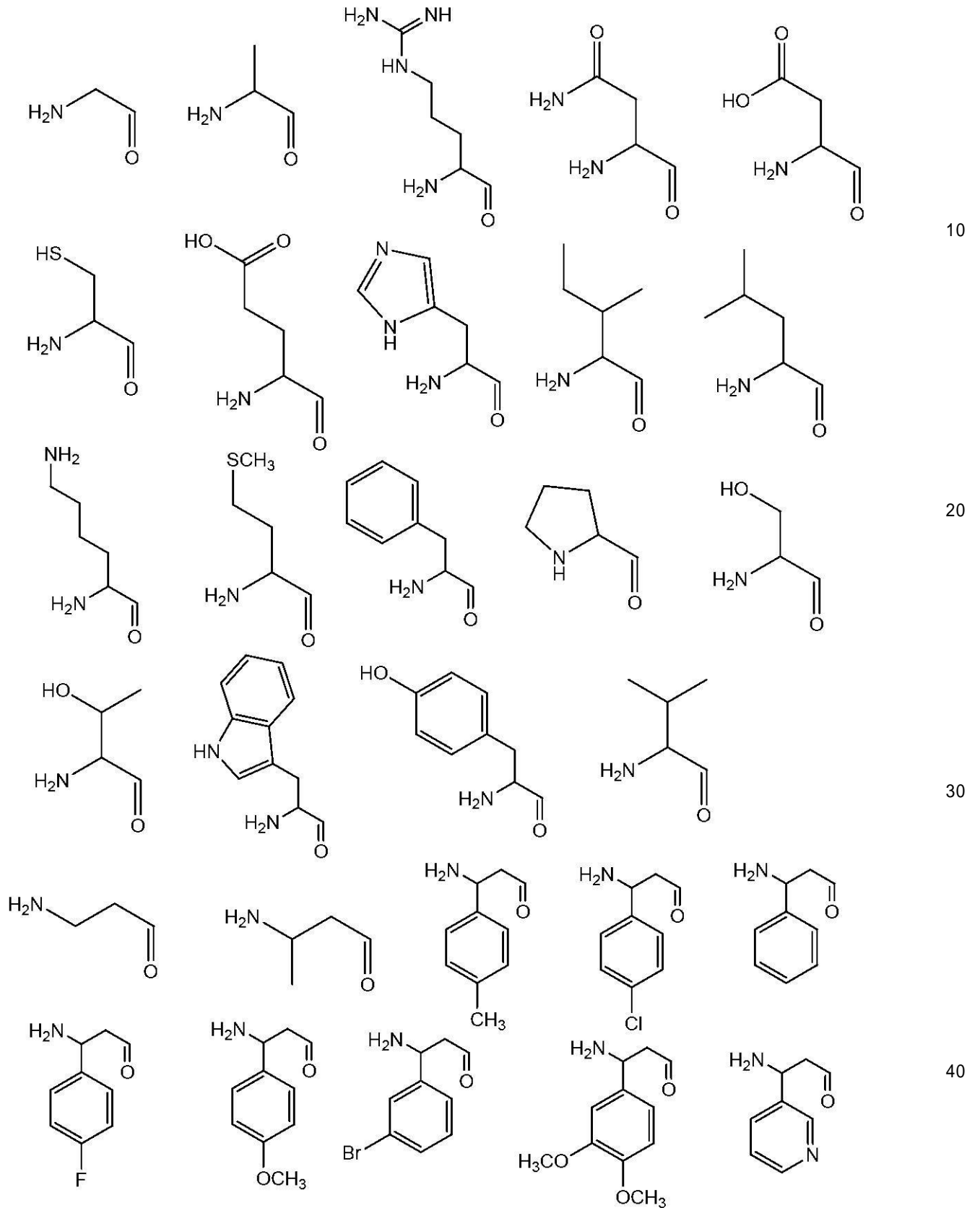
30

【0018】

式(I)中、Aは、 ---NH--- 又は ---NH--- -アミノ酸残基を表す。アミノ酸残基とは、N末端からC末端のカルボニル基までの構造部分を意味する。具体的には、下記式に表されるアミノ酸残基を例示することができる。

【0019】

【化4】



【0020】

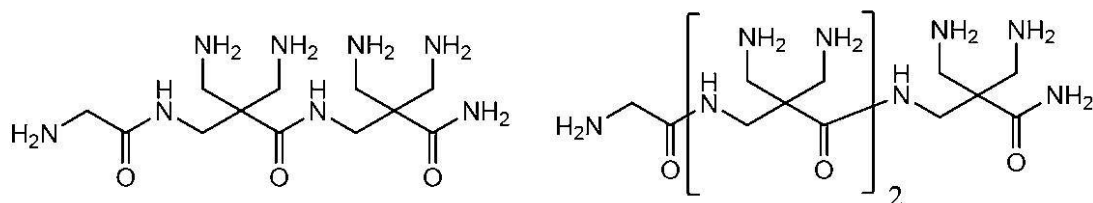
なお、アミノ酸残基中に不斉中心がある場合には、その光学活性体のいずれかでも、両者が混合したものであっても、又はラセミ混合物であってもしずれのものでも使用することができる。

【0021】

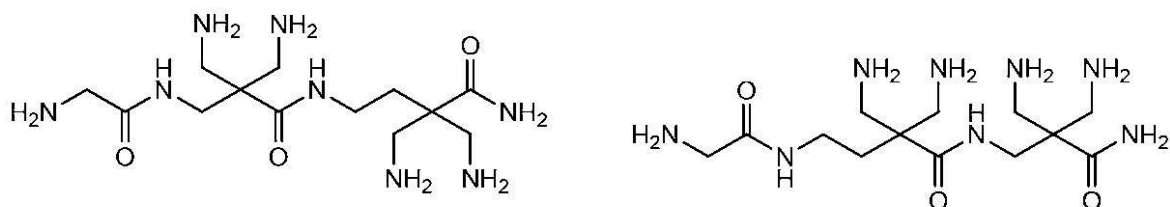
式(I)で表される化合物として、具体的には、以下に示す化合物を例示することができる。

【0022】

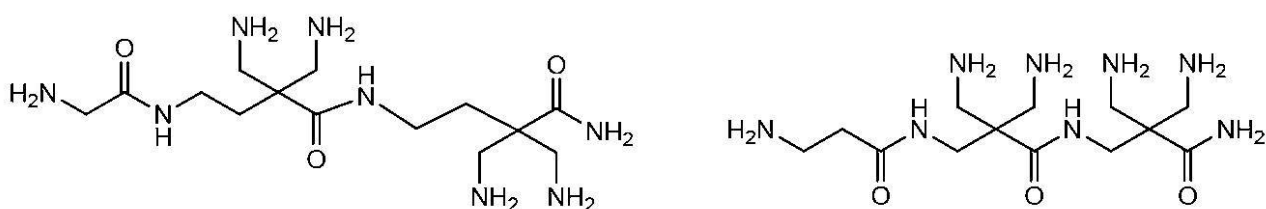
【化5】



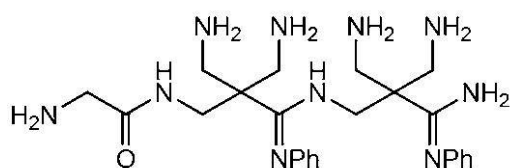
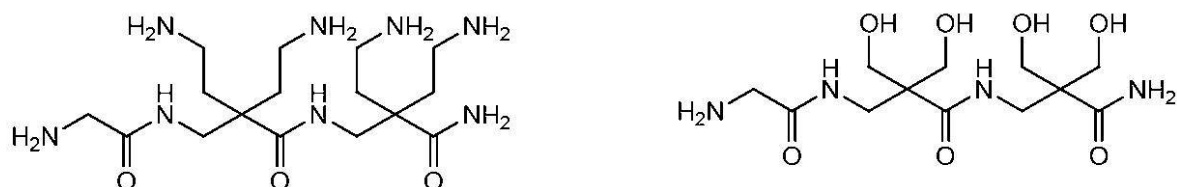
10



20



30



【0023】

本発明の環状の多核金属錯体に用いられる金属イオンは、6配位構造をとる金属イオンであれば特に制限されず、特に6配位で正八面体構造をとることができる金属イオンであるのが好ましく、具体的には、Mg(II)、Ca(II)、Al(III)、Cr(III)、Mn(II)、Mn(III)、Fe(II)、Fe(III)、Co(II)、Co(III)、Ni(II)、Cu(II)、Zr(IV)、Pt(IV)等が挙げられ、中でもMg(II)、Ca(II)、Al(III)、Cr(III)、Mn(II)、Mn(III)、Fe(II)、Fe(III)、Co(II)、Co(III)、Ni(II)及びPt(IV)からなる群から選ばれる少なくとも1種以上を好ましく例示することができる。そのような二価ニッケル化合物として、具体的には、硝酸ニッケル・6水和物、テトラフルオロホウ酸ニッケル・6水和物、硫酸ニッケルアンモニウム・6水和物、水酸化ニッケル、塩化ニッケル・6水和物、過塩素酸ニッケル・6水和物等を例示することができる。また、金属イオンは、1種のみではなく2種以上を混合して用いることができるが、1種単独で用いるのが好ましい。

40

【0024】

本発明に用いられる金属イオンの量は、生成する環状の多核金属錯体の形状、分子内に

50

有する空孔の大きさに応じて適宜選択することができるが、空孔の径を1 nm以上の大きさのものとするためには、用いる金属イオンの量が、配位子に対して環状骨格を形成する最低限の量であるのが好ましい。なお、空孔の径とは、空孔の一番内側に面している原子と中心点をはさんで対角の空孔の内側に面している原子間の距離を言い、環の形状が、楕円形の場合には、一番短い径をいうものとする。

【0025】

本発明の環状の多核金属錯体の製造方法として、具体的には、式(I)で表される配位子と錯体を形成する金属イオンが構成する化合物(以下金属化合物という。)を所定量の割合で、水又は水-有機溶媒中で混合することにより得ることができる。水-有機溶媒の混合溶媒で製造を行う方法としては、式(I)で表される配位子と金属化合物を水に溶解し、その水溶液を有機溶媒の蒸気が拡散している雰囲気下に置いて、徐々に水に有機溶媒を溶解させて、結晶化させる方法が好ましい。本発明においては、配位子と金属化合物を混合するだけで、配位結合及び水素結合を駆動力として、自己組織化して錯体を形成するのが好ましい。

用いる有機溶媒としては、水に可溶性有機溶媒が好ましく、具体的には、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等を例示することができる。

用いる有機溶媒量は、特に限定されないが、用いる有機溶媒の種類、量によって、核数、結晶形を制御できる。例えば、水溶媒中で式(I)中において、 $R_1 \sim R_4$ がアミノ基、 R_5 及び R_6 が、酸素原子、Aがグリシン残基、 $n_1 \sim n_7$ が1である配位子(配位子(Ia)という)とNiを金属イオンとする金属化合物をモル比1:1で混合後、そのまま水を蒸発させて錯体を結晶として析出させた場合には、14核の環状の多核金属錯体を形成するのに対して、水を蒸発させると共にメタノール、エタノール等の低級アルコール又はアセトニトリルを徐々に添加して結晶を析出させた場合には、12核の環状の多核金属錯体を得ることができる。

【0026】

また、水溶媒中で、配位子(Ia)とNiを金属イオンとする金属化合物をモル比1:1で混合後、水を蒸発させると共にアセトニトリルを徐々に添加して結晶を析出させた場合では、14核の環状の多核金属錯体を得られるが、水のみから析出して得られた結晶と、その結晶構造が異なる。水のみから析出した結晶が、相互貫入したカテナン構造をとるのに対して、有機溶媒を用いて析出させた結晶は、相互貫入を起こさず、分子内に大きな空間を維持することができる。

【0027】

溶媒中で、配位子と金属化合物を混合する温度は、特に限定されないが、金属化合物、及び配位子の溶媒に対する溶解度に応じて、適宜選択することができる。

【0028】

本発明の環状の多核金属錯体化合物は、結晶化の条件、又は用いる配位子及び金属化合物の混合比によって、核数、空孔の大きさ、形状等を制御することができる。本発明においては、核数としては、分子内に空孔を有することができる核数であれば、特に制限されず、8以上を好ましく例示することができる。核数の上限は、特に限定されないが30を好ましく例示ことができ、12~16をさらに好ましく例示ことができ、その空孔の径については、1 nm以上であることを好ましく例示することができる。

【0029】

また、配位子と金属化合物の配位構造は、多核の環状の錯体を形成できるものであれば、特に限定されないが、より安定な構造を形成できるものとして、式(III)で表される配位構造が好ましい。

【0030】

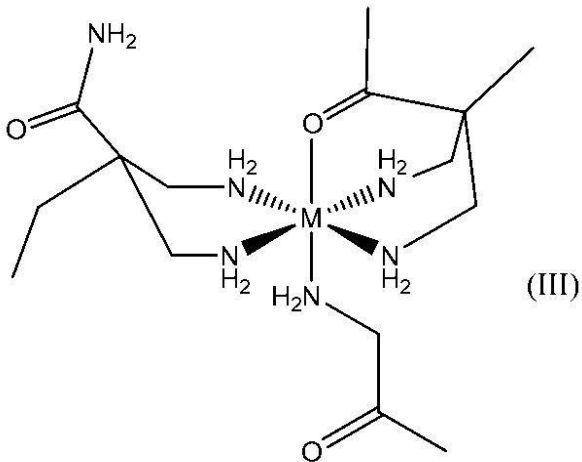
10

20

30

40

【化 6】



10

【0031】

式(III)は、配位分子中の単座配位部位(A)、2座配位部位 R_1 及び R_2 及び3座配位部位 R_3 、 R_4 及び R_6 で金属イオンに対して6配位している構造を示し、この配位構造が繰り返されることにより、環状の錯体を形成するのが、本発明の環状の多核金属錯体の構造として好ましい。なお、式(III)においては、単座配位部位であるアミノ酸残基を表すAについては仮にグリシン残基を用いて示し、 $R_1 \sim R_4$ については、アミノ基を用いて示し、 R_6 については、仮に酸素原子を用いて示し、 $n_3 \sim n_6$ については、仮に1である場合を用いて示した。

20

【0032】

本発明の環状の多核金属錯体を構成する配位構造の具体例として、上記式(III)で表される構造が挙げられるが、該配位構造は、上記式(III)で表される配位構造には限定されず、下記条件を満たすものであれば、本発明の環状の多核金属錯体を構築できるものと考えられる。

【0033】

(1) トリペプチド以上のペプチド又は該ペプチドのペプチド結合のカルボニル基がチオカルボニル基若しくはイミノ基であるペプチド類似体である。

30

(2) 各アミノ酸残基には、金属イオンに配位結合する官能基を少なくとも1つを有する。

(3) 該官能基は、前記ペプチドのペプチド主鎖に対してアルキレン鎖を介して結合している。

(4) 該官能基の少なくとも1つが、ペプチド結合のカルボニル酸素原子である。

(5) 前記(1)～(4)の条件を満たす配位分子が、1つの金属イオンに対して少なくとも3分子で配位する。

(6) 配位分子内又は配位分子間で少なくとも1つの水素結合を形成する。

(7) 前記(5)及び(6)の条件を満たす金属イオン-配位分子の構成単位が、繰り返される。

40

【0034】

本発明の環状の多核金属錯体に用いられる配位分子は、トリペプチド以上のペプチド又は該ペプチドのペプチド結合のカルボニル基がチオカルボニル基若しくはイミノ基であるペプチド類似体である。

ペプチドのアミノ酸残基は、 α -アミノ酸であっても、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸等であってもよく、トリペプチド以上であれば、それらは1種単独でも、2種以上を混合して用いることができる。また、ペプチド類似体のイミノ基として、具体的には、式 $C=N R_8$ 。(式中、 R_8 は、水素原子、アルキル基又はアリール基を表す。)が挙げられ、 R_8 としては、例えば、式(I)における R_7 と同様のものが挙げられる。

50

【0035】

各アミノ酸残基中に少なくとも1つ存在する金属イオンに配位結合する官能基としては、金属イオンに電子を供給できる非共有電子対を持つ原子を含む官能基であれば、特に制限されず、例えば、式(I)中の $R_1 \sim R_4$ として具体的に例示された官能基が挙げられるが、なかでも、アミノ基、スルファニル基又はヒドロキシ基が好ましい。

【0036】

上記官能基は、配位分子が金属イオンに配位する状態に応じて、配位する方向や角度を柔軟に変えられるように、前記ペプチドのペプチド主鎖に対してアルキレン鎖を介して結合している。

アルキレン鎖は、直鎖であっても、分岐していてもよく、炭素数も、金属イオンへの配位状態に応じて適宜選択することができ、例えば、メチレン基、エチレン基、1,3-プロピレン基、1,2-プロピレン基等が挙げられる。また、配位する方向や角度の柔軟性を担保できる範囲であれば、アルキレン鎖の途中に酸素原子、硫黄原子、窒素原子、フェニレン基、シリレン基等を入れることができ、また、ハロゲン原子、アリアル基等の置換基をアルキレン鎖に有していてもよい。

【0037】

該官能基の少なくとも1つが、ペプチド結合のカルボニル酸素原子である。上記ペプチド中であれば、特に限定されず、どのペプチド結合のカルボニル酸素原子でもよいが、多座配位するアミノ酸残基の官能基中の1つであるのが好ましい。

【0038】

本発明の環状の多核金属錯体は、上記(1)~(4)の条件を満たす配位分子が、1つの金属イオンに対して少なくとも3分子で配位する構成単位を有している。金属イオンに配位する分子数は、少なくとも3であれば、その数は特に制限されず、具体的には、本発明に用いられる金属イオンの配位数を上限として、金属イオンと配位結合する上記官能基の数で決めることができる。具体的には、金属イオンの配位数が6で、前記官能基の数が、3と2と1の場合、1つの金属イオンに対して3分子が配位することになる。また、金属イオンの配位数が6で、前記官能基の数が、2と2と1と1の場合、1つの金属イオンに対して4分子が配位するときと、1つの分子が2か所で配位すれば3分子が配位するときがある。

また、配位分子は、1種単独で、又は2種以上を混合して用いることができる。

【0039】

本発明の環状の多核金属錯体は、上記(1)~(4)の条件を満たす配位分子が、配位分子内及び/又は配位分子間で少なくとも1つの水素結合を形成している構成単位を有する。

水素結合の数は、1つ以上であれば特に制限されず、より強固な錯体を形成するには、2以上であるのが好ましい。前記水素結合を形成する原子は、水素結合能を有する水素原子とその他の原子であれば特に制限されないが、本発明の環状の多核金属錯体においては、ペプチド結合の窒素原子上の水素原子と、ペプチド結合のカルボニル基の酸素原子を好ましく例示することができる。前記水素結合は、環状の多核金属錯体の構造を安定化するのであれば、配位分子内、配位分子間いずれで形成されていてもよく、両者が混合して形成されていてもよいが、配位分子内で形成されるのが好ましい。

【0040】

本発明においては、上記(5)及び(6)の条件を満たす金属イオン-配位分子の構成単位が、繰り返されることにより環状の多核金属錯体が構築される。具体的には、図7にその概念図を示す。

図7には、異なる金属配位部位を3か所所有し、水素結合部位を4か所以上(2対以上)有する配位分子3分子が金属イオンに対してそれぞれ異なる金属配位部位で配位して網目構造を形成し、さらに配位分子内で2つの水素結合を形成して該網目構造を安定化して、巨大な環状構造を構築することが示されている。

また、環状構造を構築するにあたっては、例えば、金属イオンを挟んで配位分子の配座

10

20

30

40

50

を反転することで、その螺旋性を打ち消したりする。

【0041】

上記(1)～(7)の条件を満たして構築される本発明の環状の金属多核錯体に用いられる金属イオンとしては、3配位以上の構造をとる金属イオンであれば、特に制限されないが、6配位構造をとる金属イオンが好ましく、さらに6配位であり正八面体構造をとる金属イオンが好ましく、具体的には、Mg(II)、Ca(II)、Al(III)、Cr(III)、Mn(II)、Mn(III)、Fe(II)、Fe(III)、Co(II)、Co(III)、Ni(II)、Cu(II)、Zr(IV)、Pt(IV)等が挙げられる。

【0042】

上記(1)～(7)の条件を満たして構築される本発明の環状の多核金属錯体化合物は、結晶化の条件、又は用いる配位子及び金属化合物の混合比によって、核数、空孔の大きさ、形状等を制御することができる。本発明においては、核数としては、分子内に空孔を有することができる核数であれば、特に制限されず、8以上を好ましく例示することができる。核数の上限は、特に限定されないが30を好ましく例示することができ、12～16をさらに好ましく例示することができ、その空孔の径については、1nm以上であることを好ましく例示することができる。

10

【実施例】

【0043】

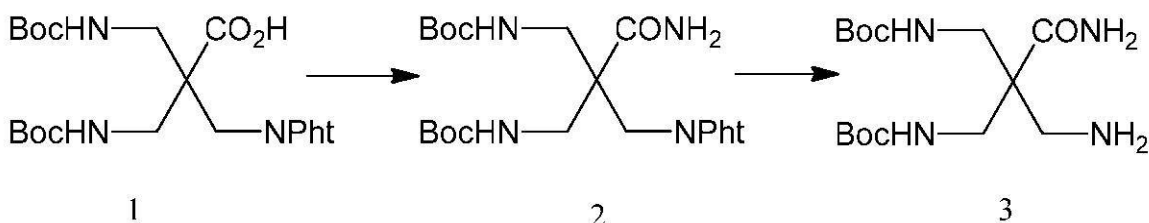
以下、実施例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

20

【0044】

[参考例1]

【化7】



30

【0045】

氷冷下、化合物1(2.39g、5.00mmol)の塩化メチレン(Super dehydrated、50ml)溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)(1.15g、9.99mmol、2eq)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド(EDCI·HCl)(1.92g、10.0mmol、2eq)を加え、10分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。再び氷冷し、0.5M NH₃ジオキサン溶液(40ml、20mmol、4eq)を加え、10分攪拌後、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを減圧留去した後、反応液にクロロホルム(50ml)を加え、1M HCl水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより化合物2を2.88g(粗生成物)、無色フォームとして得た。

40

【0046】

上記で得られた粗生成物である化合物2(1.63g)のエタノール(28ml)/ジオキサン(14ml)溶液にNH₂NH₂·H₂O(0.20ml、4.1mmol、4eq)を加え、80℃で5時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾別した後、溶媒を留去した。残渣(1.04g)をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Universal Premium L、展開溶媒クロロホルム：メタノール=99：1(5分)から85：15(30分)、流速：15ml/分)にて精製し、化合物3を905mg(収率92%)無色固体として得た。

¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) : 7.79(s, 1H), 7.00(s, 1H)(CONH₂), 6.50(t, 2H, J = 6.3 Hz, BocNH), 3.11(dd, 2H, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.06(dd, 2H, J = 14.2, 6.6Hz

50

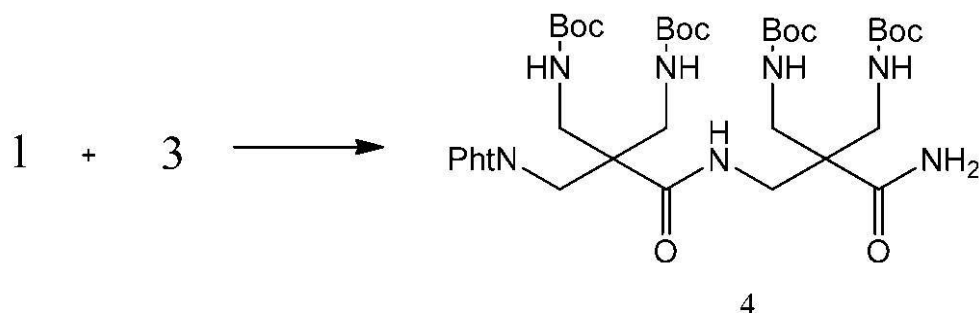
) (BocNHCH₂), 2.54 (s, 2H, NH₂CH₂), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) (Boc) ;
¹³C-NMR(150MHz,DMSO-d₆) : 175.7 (CONH₂), 156.4 (t-BuOCO × 2), 78.3 (Me₃COCO × 2), 52.1 ((CH₂)₃CCONH₂), 43.0, 41.5 (CH₂ × 2), 28.3 (t-Bu × 2).

HRMS (ESI) [AA-2016-05A] ; m/z = [M+H]⁺347.2282, C₁₅H₃₁N₄O₅ requires 347.2289.

なお、上記化学式中、B o cは、t - ブトキシカルボニル基を表し、N P h tは、N - フタルイミド基を表す。以下の化学式においても同様である。

【 0 0 4 7 】

【 化 8 】



10

【 0 0 4 8 】

化合物 1 (4 5 9 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 1 . 1 e q) 、 化合物 3 (3 0 2 m g 、 0 . 8 7 m m o l 、 1 . 0 e q) を塩化メチレン (S u p e r d e h y d r a t e d 、 1 5 m l) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) (1 7 0 m g 、 1 . 3 2 m m o l 、 1 . 5 e q) の塩化メチレン (S u p e r d e h y d r a t e d 、 1 . 0 m l) 溶液、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (H A T U) (3 9 7 m g 、 1 . 0 4 m m o l 、 1 . 2 e q) を加え、同温で 3 0 分、室温にて 1 9 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (6 0 m l) に溶解し、飽和重曹水、0 . 5 M 重硫酸カリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣 (8 4 1 m g) をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 Universal Premium L 、 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 9 8 : 2 (3 0 分) 、 流速 1 5 m l / 分) 及び (S i O ₂ 、 ChromatorexSI-50 、 S i z e 6 0 、 展開溶媒 ヘキサン : クロロホルム : メタノール = 5 0 : 5 0 : 0 (3 分) から 4 7 . 5 : 4 7 . 5 : 5 (2 0 分) 、 流速 : 1 5 m l / 分) にて精製し、化合物 4 を 6 7 7 m g (収率 9 6 %) 無色フォームとして得た。
¹H-NMR (6 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7.87-7.83 (m , 4 H , P h t) , 7.65 (b r s , 1 H , C O N H C H ₂) , 7.16 (b r s , 1 H) , 7.03 (b r s , 1 H) (C O N H ₂) , 6.50 (b r , 4 H , B o c N H) , 3.67 (s , 2 H , P h t N H C H ₂) , 3.35-3.30 (o v e r l a p p e d w i t h H ₂ O) , 3.21-3.15 (m , 6 H) , 2.94 (d d , 2 H , J = 14.5 , 6 . 2 H z) (C O N H C H ₂ C , B o c N H C H ₂) , 1.36 (s) , 1.34 (s) (3 6 H , B o c) ; ¹³C-NMR (1 5 0 M H z , M e O H - d ₄) : 177.3 , 174.7 (C O × 2) , 170.5 (P h t) , 158.8 , 158.8 , 158.5 , 158.4 (t - B u O C O × 4) , 135.6 , 133.2 , 124.4 (P h t) , 80.7 , 80.6 (M e ₃ C O C O × 4) , 53.6 , 53.3 (C C O N H ₂ , (C H ₂) ₃ C C O N H) , 42.7 , 42.6 , 42.4 , 42.3 , 41.1 , 40.9 (C H ₂ × 6) , 28.7 (t - B u × 4) . H R M S (E S I) ; m / z = [M + N a] ⁺ 828.4090 , C ₃₈ H ₅₉ N ₇ O ₁₂ N a r e q u i r e s 828.4114.

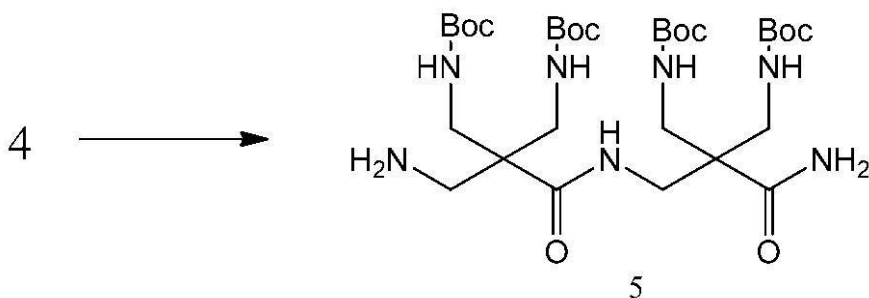
20

30

40

【 0 0 4 9 】

【化9】



10

【0050】

化合物4 (160 mg、0.20 mmol) のエタノール (2 ml) / ジオキサン (1 ml) 溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.04 ml、0.8 mmol、4 eq) を加え、80 に4時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾別した後、溶媒を留去し、残渣144 mgを得た。同様に化合物4 (490 mg、0.61 mmol) のエタノール (6 ml) / ジオキサン (3 ml) 溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.12 ml、2.5 mmol、4 eq) を加え、80 に3時間加熱し、後処理することにより残渣444 mgを得た。両方の残渣を合わせフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Chromatorex SI-50, Size 60、展開溶媒 クロロホルム：メタノール = 99 : 1 (5分) から 85 : 15 (30分)、流速：12 ml/分) にて精製し、化合物5を

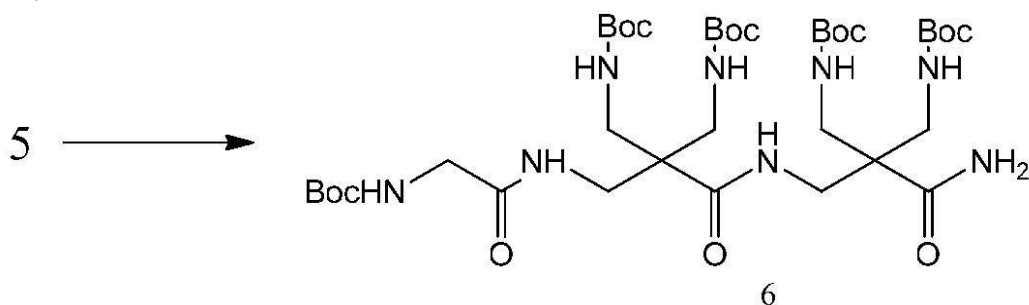
20

478 mg (88%) 無色フォームとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) : 8.51 (brs, 1H, CONHCH_2), 7.21 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H) (CONH_2), 6.55 (brt, 4H, $J = 5.1$ Hz, BocNH), 3.19 (s, 2H, CONHCH_2C), 3.11-3.04 (m, 8H, BocNHCH_2), 2.57 (s, 2H, NH_2CH_2), 1.75 (br, 2H, NH_2), 1.38 (s), 1.37 (s) (36H, Boc); $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, MeOH-d_4) : 177.5, 175.6 ($\text{CO} \times 2$), 159.0, 158.8, ($t\text{-BuOCO} \times 4$), 80.8, 80.5 ($\text{Me}_3\text{COCO} \times 4$), 54.8, 53.4 (CCONH_2 , $(\text{CH}_2)_3\text{CCONH}$), 43.0, 42.0, 41.9, 40.9 ($\text{CH}_2 \times 6$), 28.7 ($t\text{-Bu} \times 4$). HRMS (ESI) ; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+ 676.4212$,

$\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_7\text{O}_{10}$ requires 676.4240.

【0051】

【化10】



30

【0052】

化合物5 (268 mg、0.40 mmol、1.0 eq)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン (Boc-Gly-OH 、105 mg、0.60 mmol、1.5 eq) を塩化メチレン (Super dehydrated、7.0 ml) に溶解し、氷冷下 DIEA (77 mg、0.60 mmol、1.5 eq) の塩化メチレン (Super dehydrated、1.0 ml) 溶液、HATU (181 mg、0.48 mmol、1.2 eq) を加え、同温で30分、室温にて20時間撈拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル (50 ml) を加え、飽和重曹水、0.5 M 重硫酸カリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣 (345 mg) をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Universal Premium M、展開溶媒 クロロホルム：メタノール = 98 : 2 (30 min)、流速：10 ml/分) にて精製し、化合物6を308 mg (収率93%) 無色フォームとして得た。

40

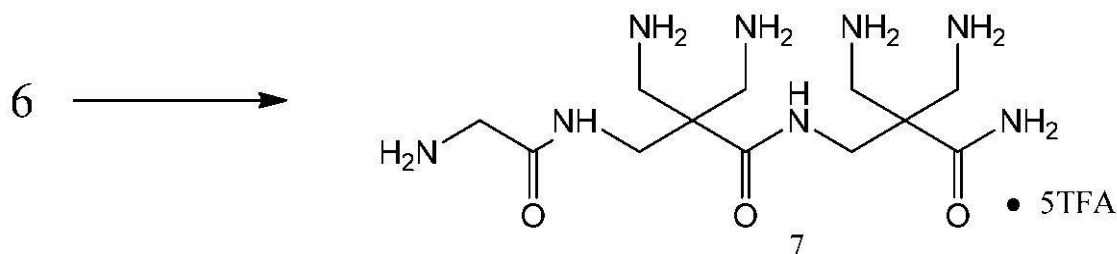
50

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) : 7.79(brs, 1H), 7.66 (brs, 1H) (NH), 7.24 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, BocNHCH $_2$ CONH), 7.20 (s, 1H), 7.05 (s, 1H) (CONH $_2$), 6.59 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz) (BocNH), 3.52 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz, BocNHCH $_2$ CO), 3.26 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.21-3.16 (m, 6H), 3.00-2.95 (m, 4H) (CONHCH $_2$ C, BocNHCH $_2$), 1.38 (s), 1.36 (s) (45H, Boc); $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, MeOH- d_4) : 177.4, 174.8, 173.7(CO $\times 3$), 158.9, 158.7, 158.5 (t-BuOCO $\times 5$), 80.8, 80.7, 80.5 (Me $_3$ COCO $\times 5$), 54.2, 53.3 (CCONH $_2$, (CH $_2$) $_3$ CCONH), 45.0(BocNHCH $_2$ CO), 42.3, 42.2, 40.9, 39.6 (CH $_2$ $\times 6$), 28.8, 28.7 (t-Bu $\times 5$). HRMS (ESI) ; $m/z = [M+Na]^+$ 855.4763, C $_{37}$ H $_{68}$ N $_8$ O $_{13}$ requires 855.4798.

【 0 0 5 3 】

【 化 1 1 】

10



化合物 6 (2 8 9 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の塩化メチレン (Super dehydrated、12 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (T F A) (0 . 8 0 m l 、 1 0 . 4 m m o l 、 3 0 e q) を加え、室温にて攪拌した。17 時間後反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールと共沸することにより化合物 7 を 3 3 9 m g (粗生成物) ほぼ無色の粘性フォームとして得た。

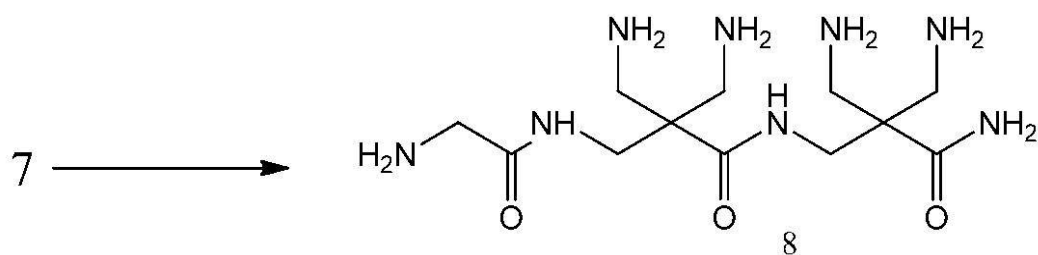
20

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, D $_2$ O) : 3.73 (s, 2H, CH $_2$), 3.61 (s, 2H, CH $_2$), 3.58 (s, 2H, CH $_2$), 3.25 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, H $_2$ NCH $_2$), 3.21 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H, H $_2$ NCH $_2$), 3.15 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, H $_2$ NCH $_2$), 3.14 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H, H $_2$ NCH $_2$).

【 0 0 5 4 】

【 化 1 2 】

30



【 0 0 5 5 】

化合物 7 の水 (4 . 0 m l) 溶液をメンブランフィルター (TORAST Disk : N y l o n 、 2 5 m m 、 0 . 4 5 μ m) にて濾過し、透明な溶液を得た。この溶液を Amberlite IRA - 4 0 0 J (O H f o r m 、 3 5 m l) にチャージし、水で溶出した。ニンヒドリン陽性のフラクションを集め、濃縮、一晚減圧乾燥することにより化合物 8 を 1 0 4 . 3 m g (収率 9 1 %) 無色フィルム状物質として得た。

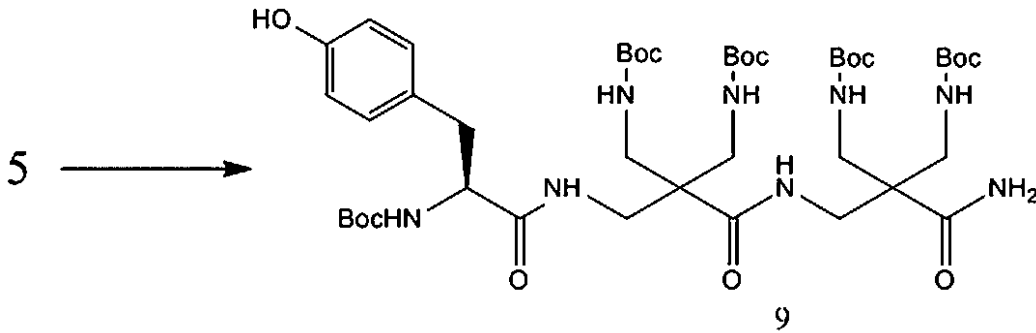
40

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, D $_2$ O) : 3.43 (d, $J = 19.8$ Hz), 3.39 (d, $J = 19.8$ Hz) (3.43-3.39, 4H, CH $_2$), 3.25 (s, 2H, H $_2$ NCH $_2$ CO), 2.71 (d, $J = 12.0$ Hz), 2.70 (s), 2.66 (d, $J = 13.9$ Hz) (2.71-2.66, 8H, H $_2$ NCH $_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, D $_2$ O) : 178.5, 176.2, 176.0 (CO $\times 3$), 52.9, 52.5 (CCONH $_2$, (CH $_2$) $_3$ CCONH), 43.6 (H $_2$ NCH $_2$ CO), 42.1, 41.9, 39.5, 39.4 (CH $_2$ $\times 6$). HRMS (ESI) ; $m/z = [M+H]^+$ 333.2360, C $_{12}$ H $_29$ N $_8$ O $_3$ requires 333.2357.

【 0 0 5 6 】

[参考例 2]

【化13】



10

【0057】

5 (205 mg、0.30 mmol、1.0 eq)、N-t-ブトキシカルボニルチロシン (Boc-Tyr-OH、128 mg、0.46 mmol、1.5 eq) の CH_2Cl_2 (Super dehydrated、5.0 ml) 溶液に、氷冷下 DIEA (59 mg、0.46 mmol、1.5 eq) の CH_2Cl_2 (Super dehydrated、1.0 ml) 溶液、HATU (138 mg、0.36 mmol、1.2 eq) を加え、同温で30分、室温にて19時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) により原料の消失を確認した後、反応液を濃縮し、EtOAc (50 ml) を加え、飽和重曹水、0.5 M aq. KHSO_4 、水、飽和食塩水で洗浄、有機層を芒硝乾燥後、溶媒を除去した。残渣 (318 mg) をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Universal Premium M、 CHCl_3 : MeOH = 99 : 1 (10 min) ~ 98 : 2 (10 min) ~ 85 : 15 (15 min)、Flow rate : 10 ml/min) にて精製し、9 を無色フォームとして得た (265 mg、収率93%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) : 9.16 (s, 1H, HOC_6H_4), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H) (NH), 7.19 (s), 7.10-7.02 (m) (CONH_2), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz) (BocNHCHCONH), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz) (HOC_6H_4) (5H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, HOC_6H_4), 6.55-6.52 (m, 4H, BocNH), 3.98 (brs, 1H, BocNHCHCONH), 3.21-3.14 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz), 2.95-2.92 (m) (4H) (CONHCH_2C , BocNHCH_2), 2.83 (dd, 1H, $J = 14.0, 4.7$ Hz), 2.64 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.1$ Hz) ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 1.38 (s), 1.36 (s), 1.36 (s) (36H), 1.31 (s, 9H) (Boc).

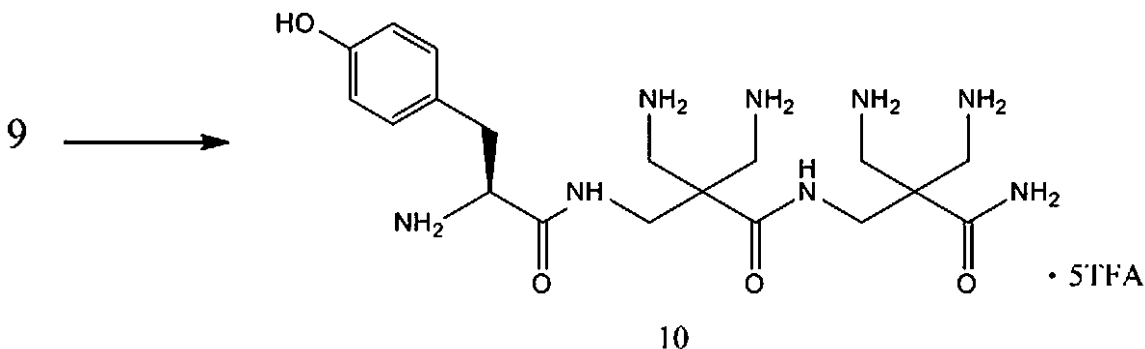
30

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH-d_4) : 177.4, 175.7, 174.8 ($\text{CO} \times 3$), 159.0, 158.7, 157.9, 157.3 ($t\text{-BuOCO} \times 5$), 131.3, 129.3, 116.3 (HOC_6H_4), 80.8, 80.8, 80.7, 80.6 ($\text{Me}_3\text{COCO} \times 5$), 58.4 ($\text{BocNHCHC}_6\text{H}_4\text{OH}$), 54.1, 53.4 (CCONH_2 , $(\text{CH}_2)_3\text{CCONH}$), 42.5, 42.4, 42.0, 41.0, 40.0 ($\text{CH}_2 \times 6$), 37.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 28.8, 28.8 ($t\text{-Bu} \times 5$).

HRMS (ESI) ; $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+ 961.5184$, $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{Na}$ requires 961.5217.

【0058】

【化14】



40

【0059】

15 (218 mg、0.23 mmol) の CH_2Cl_2 (Super dehydrated、8.0 ml) 溶液に TFA (0.54 ml、7.1 mmol、31 eq) を加

50

え、室温にて攪拌した。18時間後反応液を減圧濃縮し、残渣をMeOHと共沸することにより粗生成物295mgを得た。全てのBoc基が脱保護されていることを¹H-NMRにより確認した。この粗生成物をH₂O(8.0ml)に溶解し、TORAST Disk(Nylon、25mm、0.45μm)にて濾過した後、濃縮し、一晚減圧乾燥することにより10を無色アモルファスとして得た(239.1mg、収率quant.)。

¹H-NMR(600MHz, D₂O) : 7.07(d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.79(d, 2H, J = 8.3 Hz)(HOC₆H₄), 4.14(t, 1H, J = 7.7 Hz, BocNHCHCONH), 3.63(s, 2H), 3.60(d, J = 15.2 Hz), 3.56(d, J = 15.2 Hz)(2H)(CH₂), 3.28(d, J = 14.3 Hz), 3.27(d, J = 14.1 Hz)(2H), 3.21-3.18(m, 3H), (H₂NCH₂), 3.05(dd, 1H, J = 14.1, 7.3 Hz), 2.99(dd, J = 14.1, 8.0 Hz)(CH₂C₆H₄OH), 2.99(d, J = 14.3 Hz)(2H), 2.94(d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.88(d, 1H, J = 14.1 Hz)(H₂NCH₂)。 10

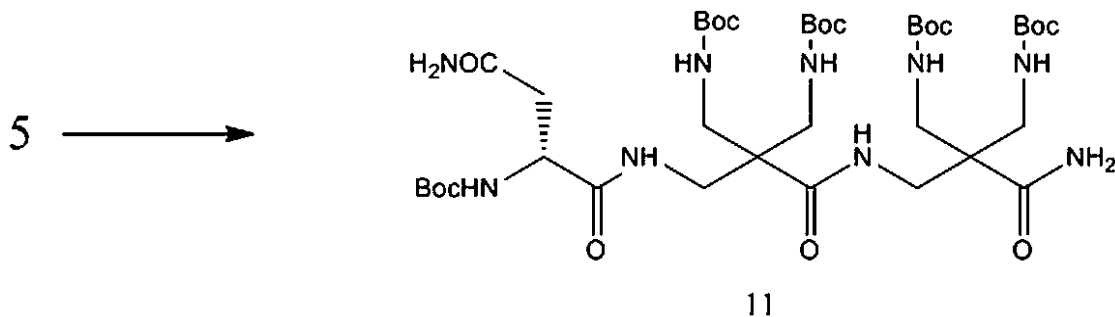
¹³C-NMR(150MHz, D₂O) : 173.6, 173.4, 172.9(CO×3), 164.3(q, J = 35.6 Hz, CF₃CO₂H), 156.5, 132.0, 126.7(HOC₆H₄), 117.6(q, J = 291.6 Hz, CF₃CO₂H), 117.2(HOC₆H₄), 55.8(BocNHCHCONH), 50.1, 49.9(CCONH₂, (CH₂)₃CCONH), 41.9, 41.5, 41.4, 41.2, 41.0(CH₂×6), 37.6(CH₂C₆H₄OH)。

HRMS(ESI); m/z = [M+H]⁺ of the free base 439.2786, C₁₉H₃₅N₈O₄ requires 439.2776.

【0060】

[参考例3]

【化15】



【0061】

5(200mg、0.30mmol、1.0eq)のCH₂Cl₂(Super dehydrated、5.0ml)に、N-t-ブトキシカルボニルアスパラギン(Boc-Asn-OH、104mg、0.45mmol、1.5eq)を加えた。氷冷下、DIEA(77mg、0.60mmol、1.5eq)のCH₂Cl₂(Super dehydrated、1.0ml)溶液を加えた。続いて、HATU(134mg、0.35mmol、1.2eq)を加え、同温で30分、室温にて20時間攪拌した。TLCにより原料の消失を確認した後、反応液を濃縮し、EtOAc(30ml)を加え、飽和重曹水、0.5Maq.KHSO₄、水、飽和食塩水で洗浄、有機層を芒硝乾燥後、溶媒を除去した。残渣(268mg)をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Universal Premium M、CHCl₃:MeOH=99:1(7min)~98:2(7min)~85:15(15min)、Flow rate:10ml/min)にて精製し、11を無色フォームとして得た(232mg、収率88%)。 40

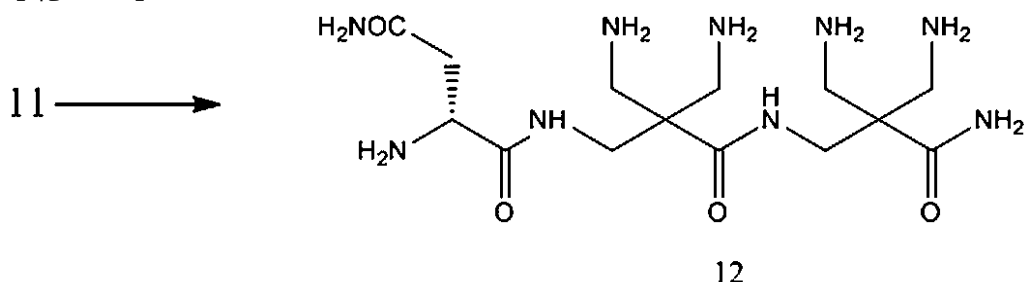
¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) : 7.85(brs, 1H), 7.67(brs, 1H)(NH), 7.33(s, 1H), 7.21(s, 1H)(CONH₂), 7.13(d, 1H, J = 7.3 Hz, BocNHCHCONH), 7.05(s, 1H), 6.96(s, 1H)(CONH₂), 6.58(brs), 6.53(brs)(4H)(BocNH), 4.17(q, 1H, J = 6.9 Hz, BocNHCHCO), 3.24-3.16(m, 8H), 3.00-2.88(m, 4H)(CONHCH₂C, BocNHCH₂), 2.46(dd, 1H, J = 15.2, 5.3 Hz), 2.39(dd, 1H, J = 15.4, 8.0 Hz)(H₂NCOCH₂CH), 1.38(s), 1.37(s)(45H, Boc)。

¹³C-NMR(150MHz, MeOH-d₄) : 177.4, 175.1, 175.0, 174.9(CO×4), 158.9, 158.9, 50

158.7, 158.6, 157.7(t-BuOCO × 5), 81.0, 80.7, 80.5, 80.5 (Me₃COCO × 5), 54.3, 53.4, 53.3 (BocNHCHCO, CCONH₂, (CH₂)₃CCONH), 42.5, 42.4, 42.3, 42.1, 41.0, 39.8 (CH₂ × 6), 37.8 (H₂NCOCH₂CH), 28.8, 28.7 (t-Bu × 5).

【 0 0 6 2 】

【 化 1 6 】



10

【 0 0 6 3 】

11 (201 mg、0.23 mmol) の CH₂Cl₂ (Super dehydrated、8.0 ml) 溶液に TFA (0.52 ml、6.8 mmol、30 eq) を加え、室温にて攪拌した。20 時間後反応液を減圧濃縮し、残渣を MeOH と共沸することにより 12・5 TFA を、ほぼ淡黄色の粘性フォームとして得た (338 mg (curde))。全ての Boc 基が脱保護されていることを ¹H NMR により確認した。12・5 TFA の H₂O (3.0 ml) 溶液を TORAST Disk (Nylon、25 mm、0.45 μm) にて濾過し、透明な溶液を得た。この溶液を Amberlite IRA-400J (OH form、25 ml) にチャージし、H₂O で溶出した。ニンヒドリン陽性のフラクションを集め、濃縮、一晚減圧乾燥することにより 12 を無色フィルム状物質として得た (82.3 mg、収率 94%)。

20

¹H-NMR (600MHz, D₂O) : 3.64 (t, 1H, J = 6.8 Hz) (H₂NCHCO), 3.45 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.41 (s, 2H), 3.34 (d, 1H, J = 14.3 Hz) (CH₂), 2.72-2.65(m, 8H) (H₂NCH₂), 2.55 (dd, 1H, J = 15.1, 6.5 Hz), 2.48(dd, 1H, J = 15.0, 7.1 Hz) (H₂NCH₂CH).

¹³C-NMR (150MHz, D₂O) : 178.4, 176.5, 176.1, 175.3(CO × 4), 52.8, 52.5 (CCONH₂, (CH₂)₃CCONH), 51.7 (H₂NCHCO), 42.1, 42.1, 41.9, 39.7, 39.4, 39.4 (CH₂ × 6).

30

【 実施例 1 】

【 0 0 6 4 】

化合物 8 (100 μmol) の水溶液 (350 μL) に、Ni(NO₃)₂・6H₂O (27.67 mg、95 μmol) の水溶液 (95 μL) を加えた。混合物をろ過した後、室温でゆっくりと溶媒を留去することにより濃縮した。紫色の針状結晶が溶液は半分の容量まで濃縮された 2 日後に得られ、それらを集め、空气中で乾燥させて、2 価の Ni 錯体 1 を 7.06 mg (収率 14%) で得た。なお、X 線構造解析及びその他の方法で、対アニオン部分の決定できなかったため、仮定の分子量 (M.W. 7211.54560 (C₁₆₈H₃₉₂N₁₄₀Ni₁₄O₁₂₆:M₁₄L₁₄(NO₃)₂₈ M=Ni, L=化合物 8) をもとに収率を計算した。また、得られた Ni 錯体 1 に対して、元素分析を行った結果を以下に示す。

元素分析: C, 27.48; H, 5.54; N, 26.80% (計算値: C, 27.98; H, 5.48; N, 27.19 for M₁₄L₁₄(NO₃)₂₈, C, 27.57, H, 5.56, N, 26.79% for M₁₄L₁₄(NO₃)₂₈・6H₂O)

40

なお、得られた 2 価の Ni 錯体 1 の結晶につき、X 線回折装置 (Bruker Smart APEX II Ultra、線源: Mo (K)) を用いて X 線結晶構造解析を行った。ORTEP 図を図 2 に、結晶データを表 1 にそれぞれ示す。

なお、X 線構造解析では、結晶に含まれる対アニオン、溶媒を特定することができなかったため、表 1 における化学式は、観測された範囲での化学式である。以下表 2 ~ 5 においても同様である。

【 0 0 6 5 】

【表 1】

測定温度/°C	-180
結晶化溶媒	H ₂ O
結晶サイズ/mm	0.20×0.01×0.005
結晶の色	purple
結晶の形状	needle
化学式	C ₁₆₈ H ₃₉₂ N ₁₂₂ Ni ₁₄ O ₁₆₅
分子量	7583.96
Crystal system	Triclinic
空間群	P-1
a/Å	32.429(8)
b /Å	39.250(9)
c/Å	42.025(10)
α/°	115.409(3)
β/°	93.528(4)
γ/°	90.070(4)
V/Å ³	48200.(20)
Z	4
θ range /°	1.15-25.12
GOF	0.869
R _{int}	0.5731
R _{sigma}	1.2051
Final R1(I > 2σ(I) (all data))	0.2056(0.4584)
wR2(I > 2σ(I) (all data))	0.4114(0.5896)

10

20

30

【実施例 2】

【0066】

化合物 8 (100 μmol) の水溶液 (350 μL) に、Ni(NO₃)₂・6H₂O (27.62 mg、95 μmol) の水溶液 (95 μL) を加えた。混合物をメンブランフィルター (0.45 μm) でろ過した後、溶液を 60 で 1 時間加熱した。その後、ゆっくりとした蒸気拡散によって、1 日かけて、この溶液にメタノールを添加した。得られた粉末をろ過し、空气中で乾燥し、Ni 錯体 2 を紫色の粉末として得た (21.1 mg)

。

得られた紫色の粉末 (3.70 mg) を水 (50 μL) に溶解した。その後、20 で、蒸気拡散により 4 日かけてアセトニトリルを前記水溶液に添加し、平板状の結晶を得た。あアセトニトリルの代わりにメタノールを用いても同様の平板状の結晶を得ることができた。

40

なお、得られた平板状結晶の Ni 錯体 2 については、X 線結晶構造解析を行った。その ORTEP 図を図 3 に、結晶データを表 2 に示す。

【0067】

【表 2】

測定温度/°C	-100
結晶化溶媒	H ₂ O/CH ₃ CN
結晶サイズ/mm	0.267×0.132×0.086
結晶の色	purple
結晶の形状	plate
化学式	C ₁₆₈ H ₃₉₂ N _{133.5} Ni ₁₄ O _{212.4}
分子量	8502.76
Crystal system	Monoclinic
空間群	P2 ₁ C
a/Å	29.431(3)
b /Å	28.319(3)
c/Å	29.007(3)
α /°	90
β /°	114.755(3)
γ /°	90
V/Å ³	21954.(4)
Z	2
θ range /°	2.16– 25.03
GOF	1.087
R _{int}	0.0690
R _{sigma}	0.0321
Final RI(I > 2σ(I) (all data))	0.0924(0.1314)
wR2(I > 2σ(I) (all data))	0.2576(0.3099)

10

20

30

【実施例 3】

【0068】

化合物 8 (100 μmol) の水溶液 (350 μL) に、Ni(NO₃)₂ · 6H₂O (29.08 mg、100 μmol) の水溶液 (100 μL) を加えた。混合物をろ過した後、その後、室温で3日間蒸気拡散により、アセトニトリルを添加した。(結晶は、水/アセトニトリルの容量比が0.84になった時に得られた。) 紫色のブロック状と平板状の Ni 錯体 が得られた。結晶は集められ、空气中で乾燥された (11.42 mg)。なお、溶媒をアセトニトリルに代えてメタノールで行っても同様に紫色のブロック状と平板状の Ni 錯体 が得られた。

40

なお、主生成物として得られたブロック状結晶の Ni 錯体 3 については、X線結晶構造解析を行った。そのORTEP図を図4に、結晶データを表3に示す。

なお、平板状の Ni 錯体は、Ni 錯体 2 であった。

【0069】

【表 3】

測定温度/°C	-180
結晶化溶媒	H ₂ O/CH ₃ OH
結晶サイズ/mm	0.30×0.17×0.06
結晶の色	purple
結晶の形状	block
化学式	C ₁₄₄ H ₃₃₆ N ₁₂₀ Ni ₁₂ O ₂₁₀
分子量	7813.83
Crystal system	Tetragonal
空間群	P4 ₂ /n
a/Å	34.334(5)
b /Å	34.334(5)
c/Å	19.377(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
V/Å ³	22842. (8)
Z	2
θ range /°	2.07–25.03
GOF	1.331
R _{int}	0.0932
R _{sigma}	0.0670
Final R1(I > 2σ(I) (all data))	0.1144(0.632)
wR2(I > 2σ(I) (all data))	0.3348(0.3748)

10

20

30

【実施例 4】

【0070】

化合物 8 (100 μmol) の水溶液 (580 μL) に、重炭酸ナトリウム (16.8 mg、200 μmol) の水溶液 (200 μL) を加え、さらに、Ni(NO₃)₂·6H₂O (58.25 mg、200 μmol) の水溶液 (400 μL) を加えた。溶液の色が、紫色からダークオレンジ色に変わった後、溶液をろ過し、室温でゆっくりと溶媒を除去することにより濃縮した。オレンジ色の針状結晶が溶液は半分の容量まで濃縮された 2 日後に得られ、それらを集め、空气中で乾燥させて、2 価の Ni 錯体 4 を 17.03 mg (収率 28%) で得た。なお、外部の湿度、温度によって含まれる水のモル数が変わるので、熱重量分析から推定される分子量をもとに収率を計算した。

40

なお、得られた 2 価の Ni 錯体 4 の結晶につき、X 線結晶構造解析を行った。ORTEP 図を図 5 に、結晶データを表 4 にそれぞれ示す。

【0071】

【表 4】

測定温度/°C	-180
結晶化溶媒	H ₂ O
結晶サイズ/mm	0.06×0.02×0.01
結晶の色	Orange (ocher)
結晶の形状	needle
化学式	C ₄₈ H ₁₄₂ N ₃₅ Ni ₈ O ₄₉
分子量	2463.64
Crystal system	Monoclinic
空間群	Cc
a/Å	10.769(2)
b /Å	42.392(9)
c/Å	21.858(5)
α /°	90
β /°	92.984(3)
γ /°	90
V/Å ³	9965. (4)
Z	4
θ range /°	2.38-25.16
GOF	0.996
Flack parameter	0.055(19)
R _{int}	0.0639
R _{sigma}	0.1459
Final RI (I > 2σ (I) (all data))	0.0712(0.1135)
wR2 (I > 2σ (I) (all data))	0.1501(0.1681)

10

20

30

【0072】

金属化合物の量を増やし、さらに塩基を用いることで、同じ金属化合物及び配位子を用いて空孔の径が異なる環状の多核金属錯体5を形成することができた。なお、得られた錯体5の構造は、非特許文献1のものと同様の構造であった。

【実施例5】

【0073】

化合物8 (100 μmol) の水溶液 (580 μL) に、Ni (TfO)₂ · 6H₂O (35.68 mg、100 μmol) の水溶液 (1 mL) を加えた。混合物をメンブランフィルター (0.45 μm) でろ過した後、容量が20%になるまで濃縮した。濃縮された溶液を室温で1日静置した。トリフルオロメタンスルホン酸塩であるNi錯体6を紫色の平板状結晶として得た。

40

なお、得られた2価のNi錯体6の結晶につき、X線結晶構造解析を行った。ORTEP図を図6に、結晶データを表5にそれぞれ示す。

【0074】

【表 5】

測定温度/°C	-180
結晶化溶媒	H ₂ O
結晶サイズ/mm	0.36×0.25×0.06
結晶の色	Purple
結晶の形状	plate
化学式	C ₁₇₅ H ₃₉₁ N ₁₁₂ Ni ₁₄ O ₁₄₃ S ₇
分子量	7798.33
Crystal system	Monoclinic
空間群	P2 ₁ /c
a/Å	54.750(6)
b /Å	31.051(3)
c/Å	31.129(3)
α /°	90
β /°	93.690(2)
γ /°	90
V/Å ³	52811. (9)
Z	4
θ range /°	0.75-25.03
GOF	1.195
R _{int}	0.1194
R _{sigma}	0.1428
Final RI(I > 2σ (I) (all data))	0.1251(0.2049)
wR2(I > 2σ (I) (all data))	0.3505(0.3968)

10

20

30

【実施例 6】

【0075】

ペプチド分子 (C₁₂H₂₈N₈O₃) と 3 つのジカチオン性 Mg 原子 (3 Mg²⁺)、3 つのキレートリガンド (C₉H₂₂N₆O₂、2 つの C₄H₁₁N₃O) 及び 2 つのアンモニア分子を組み合わせ形成されるモデル配位錯体 (C₂₉H₇₈N₂₂Mg₃O₇) の、最適化された平衡構造 (EQ) を計算により予測した。計算方法は以下に示すとおりである。

モデル配位錯体の初期ジオメトリから開始して、量子化学パッケージプログラム (Gaussian09) に含まれる PM6 の半経験的分子軌道理論により、EQ を得た。次に、PM6 を利用して、ポテンシャルエネルギー表面 (PES) の立体配座検索を行った。特に、可能な異性化経路のフル検索を回避するために、振動運動を 50 方向に制限し非調和的下向き歪み方法 (the large ADD (anharmonic downward distortion) following method) のオプシオンを使用して、PES での上り坂方向に Global Reaction Route Mapping (GRRM) プログラムを使用した。また、指定された原子間距離の解離後のポテンシャルエネルギー検索の継続を回避するために、すべての共有結合と Ni リガンド結合の検索プロセス中に結合長の判断を使用した。得られた最安定配座を量子化学計算 (B97XD/6-311G) で最適化した。

40

計算結果から、上記した Ni を用いた環状の多核金属錯体の部分構造と一致する構造がモデル配位錯体の最適な EQ であることがわかった (図 8 参照)。このことは、Mg (II) を用いた場合でも、上記 Ni 錯体と同様の環状の多核金属錯体を形成することが示唆さ

50

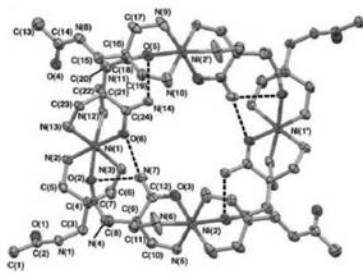
れた。

【産業上の利用可能性】

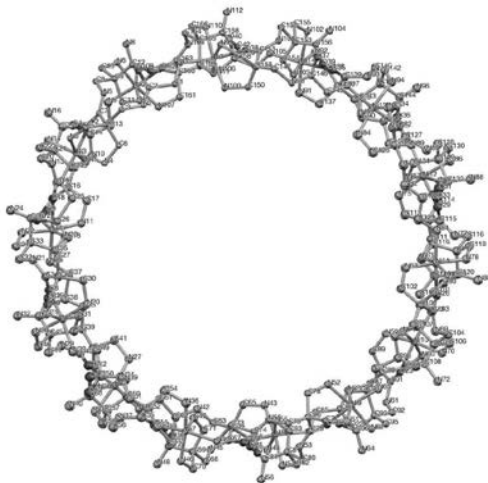
【0076】

本発明によって、柔軟なトリペプチドを利用した分子内に有する空孔の径が今までない巨大空間を持つ柔軟な構造体の形成が可能になった。この環状の多核金属錯体を用いることにより、生体内部で起こっている様々な反応を人工的に再現できるようになり、本発明は、生体機能の解明また、その機能を利用した効率の良い物の生産方法の開発に有用である。

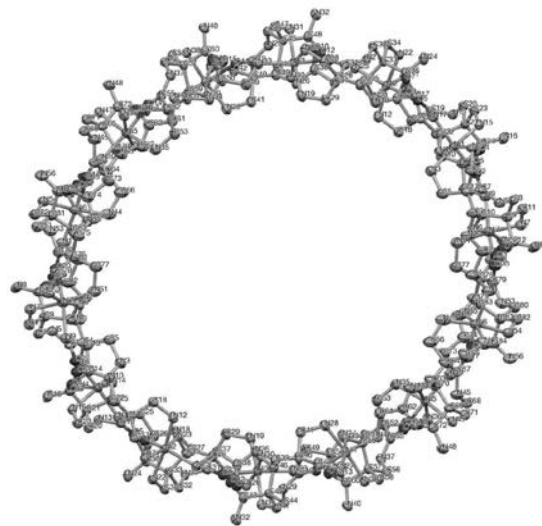
【図1】



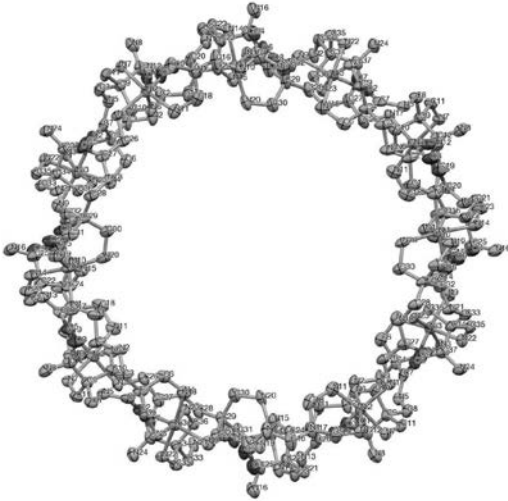
【図2】



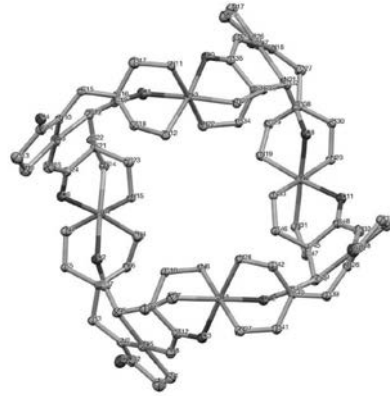
【図3】



【 図 4 】



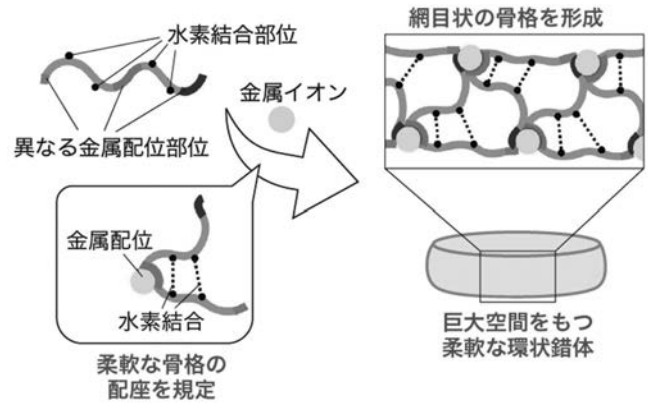
【 図 5 】



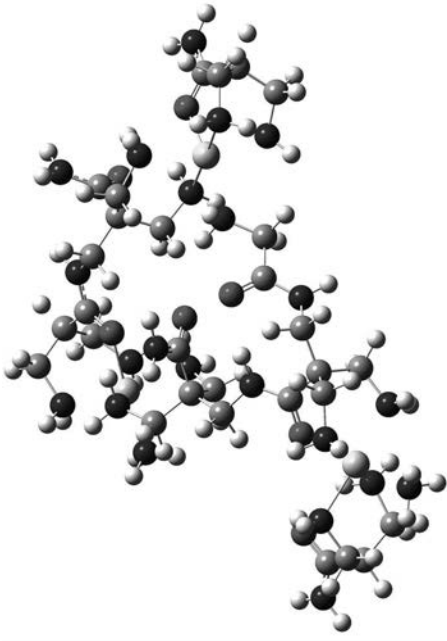
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

特許法第30条第2項適用申請有り (1)令和1年5月16日に「Journal of the American Chemical Society」のウェブサイトにて公開 (2)令和1年5月16日に「American Chemical Society(ACS)」が発行した「Journal of the American Chemical Society、2019年、141巻、22号、第8675~8679頁」にて公開 (3)令和1年7月23日に「Chem-Station」のウェブサイトにて公開 (4)令和1年9月18日に「化学同人」が出版した「化学 2019年10月号(74巻、10号)、第12~16頁」にて公開

(出願人による申告)平成30年度、独立行政法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(74)代理人 100150902

弁理士 山内 正子

(74)代理人 100141391

弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074

弁理士 山村 昭裕

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(72)発明者 三宅 亮介

東京都文京区大塚二丁目1番1号 国立大学法人お茶の水女子大学内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AB84 BU32 BV21 BV22

4H048 AA01 AB80 VA20 VA30 VA60 VB10

4H050 AA01 AB80 WB13 WB14 WB23

【要約の続き】

【選択図】図2